

Modulation glialer Diversität und funktioneller Heterogenität bezüglich der Gehirnaktivität durch den Rezeptor lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) und das Glykoprotein der Extrazellulärmatrix Tenascin-C

Antragsteller:

Professor Dr. Andreas Faissner
Ruhr-Universität Bochum
Fakultät für Biologie und Biotechnologie
Lehrstuhl für Zellmorphologie und Molekulare Neurobiologie

Förderungszeitraum:

Förderung von 2014 bis
2020

Projekt Beschreibung:

In der ersten Förderperiode hat die Arbeitsgruppe gezeigt, dass die komplexen 487LeX und 5750LeX Glykane der LewisX (LeX) Gruppe auf der Oberfläche radialer Stamm und glialer Progenitorzellen exprimiert sind und die Anreicherung glialer Subpopulationen ermöglichen. Das Glykoprotein der Extrazellulärmatrix (EZM) Tenascin C (Tnc) und das membranständige lipoprotein receptor related protein 1 (LRP1) wurden als LeX Trägerproteine identifiziert. Tnc ist Bestandteil des Matrisoms der Stammzellnische und reguliert die Reifung embryonaler Astrozytenvorläufer. Wir konnten mit Hilfe digitaler Zeitraffer Videomikroskopie zeigen, dass Tnc die Stammbäume und den Zellzyklus glialer Stamm/Progenitorzellen des Rückenmarks moduliert. Präliminäre Daten legen nahe, dass sich die adulten unterschiedlich zu den embryonalen glialen Stamm und Progenitorzellen verhalten. Die funktionelle Heterogenität des Mikromilieus der Stammzellnischen soll in der zweiten Förderperiode anhand von Tnc thematisiert werden. LRP1 ist ein multifunktionaler Rezeptor für zahlreiche Liganden, einschließlich spezifischer Komponenten der EZM. Wir konnten zeigen, dass die selektive Deletion von LRP1 aus glialen Stamm und Progenitorzellen die Differenzierung von Neuronen und Oligodendrozyten hemmt und die Differenzierung von Astrozyten steigert. Diese Effekte beruhen teilweise auf LRP1 abhängiger Signaltransduktion, nicht auf Endozytose Prozessen. Die selektive Deletion von LRP1 aus radialer Glia resultierte in einen neurologischen Phänotyp. Beginnend mit der 3. postnatalen Woche konnte eine gesteigerte Erregbarkeit des ZNS bis hin zu epileptischen Krampfanfällen mit ansteigender Sterblichkeit festgestellt werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse und Vorarbeiten sollen die Befunde zur glialen Heterogenität und ihr Einfluss auf die Gehirnaktivität vertieft und mechanistisch geklärt werden. Folgende Ziele stehen in der zweiten Förderperiode im Mittelpunkt: i) die Heterogenität der embryonalen und adulten glialen Stamm- und Progenitorzellen soll anhand ihrer differentiellen Reaktion auf Tnc haltige Mikroumgebungen mit Hilfe digitaler Zeitraffer Videomikroskopie vertiefend analysiert werden; ii) die Expression der 487LeX und 5750LeX Epitope im adulten ZNS soll analysiert und korrespondierende Subpopulationen sollen charakterisiert werden; iii) die funktionelle Bedeutung von LRP1 in astroglialen Subpopulationen für die Erregbarkeit des ZNS soll durch selektive Deletion in dem GLASTCre/wtLRP1fl/flReporterfl/fl Mausmodell aufgeklärt werden; iv) die funktionelle Bedeutung von LRP1 in NG2 Zell Subpopulationen für die Erregbarkeit des ZNS soll durch selektive Deletion in dem NG2Cre/wtLRP1fl/flReporterfl/fl Mausmodell untersucht werden. Das Projekt verbindet genetische, zellbiologische und biochemische Ansätze, um die Generation glialer Heterogenität und ihre Einwirkung auf die Gehirnaktivität in einer entwicklungsbiologischen Perspektive aufzuklären.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254968232>